

BEST AVAILABLE COPY

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 01-228928
 (43)Date of publication of application : 12.09.1989

(51)Int.Cl.

C07C 43/164
 A61K 31/045
 A61K 31/075
 A61K 31/085
 A61K 31/22
 A61K 31/34
 A61K 31/365
 C07C 69/157
 // C07D307/10
 C07D307/32

(21)Application number : 63-053550
 (22)Date of filing : 09.03.1988

(71)Applicant : TSUMURA & CO
 (72)Inventor : OKA KITAROU
 HIRANO TOSHIHIKO
 NAITO TAKASHI
 HOSAKA KUNIO

(54) LIGNANS AND ANTITUMOR AGENT CONTAINING LIGNANS AS ACTIVE INGREDIENT

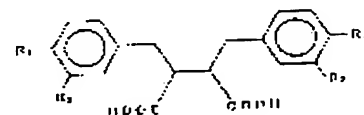
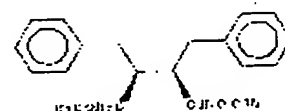
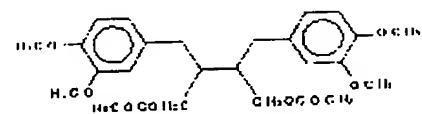
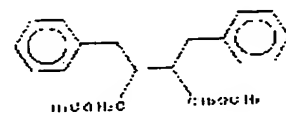
(57)Abstract:

NEW MATERIAL: Compounds expressed by formulas IWIII.

EXAMPLE: dl-2,3-Dibenzyl-1,4-dimethoxybutane.

USE: An antitumor agent.

PREPARATION: Hydrocinnamic acid, 3-methoxyhydrocinnamic acid or 3,4-dimethoxyhydrocinnamic acid is reacted with diisopropylamine, n-butyl-lithium and iodine in tetrahydrofuran to provide a compound expressed by formula IV (R1 and R2 are H or OCH3). The resultant compound expressed by formula IV as a raw material is (i) converted into methyl ester, reduced with hydrogen to form an alcohol derivative or further demethylated or (ii) the above-mentioned alcohol derivative is then converted into the methyl ether, acetylated or intramolecularly etherified. Alternatively, (iii) the afore-mentioned raw material is converted into acid anhydride and then reacted with methanol to provide a monoester derivative, which is subsequently reduced with diborane and then heated to form a lactone derivative or further demethylated to afford the aimed compounds expressed by formulas IWIII.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of

rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑫ 公開特許公報(A)

平1-228928

| | | | |
|-----------------------|------|-----------|-------------------------|
| ⑤Int.Cl. ⁴ | 識別記号 | 序内整理番号 | ④公開 平成1年(1989)9月12日 |
| C 07 C 43/164 | | 7419-4H | |
| A 61 K 31/045 | ADU | 7330-4C | |
| | | 7330-4C | |
| | | 7330-4C | |
| | | 7330-4C | |
| | | 7375-4C | |
| | | 7375-4C | |
| C 07 C 69/157 | | 8018-4H | |
| // C 07 D 307/10 | | 7252-4C | |
| 307/32 | | G-7252-4C | 審査請求 未請求 請求項の数 7 (全21頁) |

④発明の名称 リグナン類およびリグナン類を有効成分とする抗腫瘍剤

②特 願 昭63-53550

②出 願 昭63(1988)3月9日

⑦発明者 岡 希 太 郎 東京都大田区東矢口3-19-8
 ⑦発明者 平 野 俊 彦 東京都日野市西平山1-25-11 コーポ阿川1-1
 ⑦発明者 内 藤 崇 茨城県稲敷郡阿見町吉原3586 株式会社津村順天堂内
 ⑦発明者 穂 坂 邦 男 茨城県稲敷郡阿見町吉原3586 株式会社津村順天堂内
 ⑦出 願 人 株 式 会 社 ツ ム ラ 東京都中央区日本橋3丁目4番10号

明 細 書

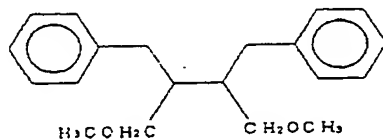
(3)式

1. 発明の名称

リグナン類およびリグナン類を有効成分とする
 抗腫瘍剤

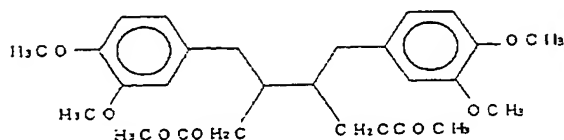
2. 特許請求の範囲

(1)式

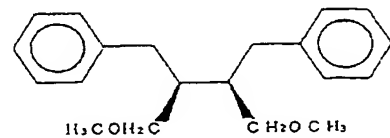


で表されるリグナン。

(2)式

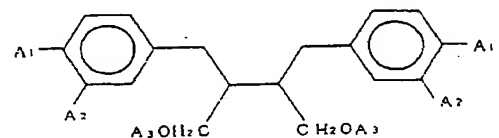


で表されるリグナン。



で表されるリグナン

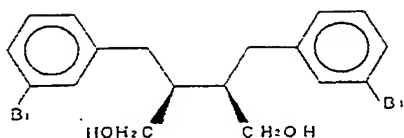
(4)式 A



(A₁は水素原子またはメトキシ基を示し、
 A₂は水酸基、水素原子またはメトキシ基を示し、
 A₃は水素原子、メチル基またはアセチル基を示す。)

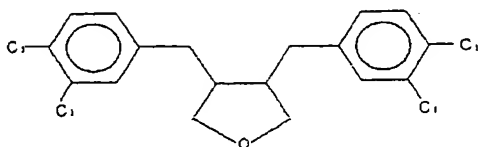
で表されるリグナン類を有効成分とする抗腫瘍剤。

(5)式B



(B₁は、水酸基またはメトキシ基を示す。) で表されるリグナン類を有効成分とする抗腫瘍剤。

(6)式C



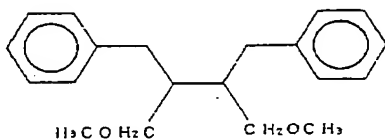
(C₁は水素原子またはメトキシ基を示す。) で表されるリグナン類を有効成分とする抗腫瘍剤。

3-ジベンジル-1,4-ブタンジオールのリグナン類が発見されている。

〔課題を解決するための手段〕

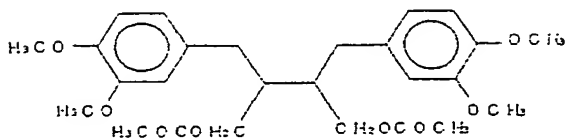
本発明者等は、新たなリグナン類および抗腫瘍活性を有するリグナン類を見い出すべく研究を重ね、いくつかのリグナン化合物を見い出すに至った。すなわち、本発明は以下に示す如くである。

(1)式

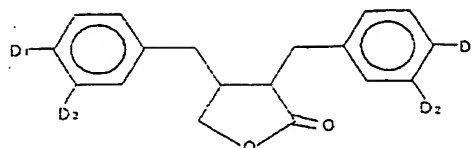


で表されるリグナン。

(2)式



(7)式D



(D₁は水素原子またはメトキシ基を示し、D₂は水素原子、水酸基またはメトキシ基を示す。) で表されるリグナン類を有効成分とする抗腫瘍剤。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

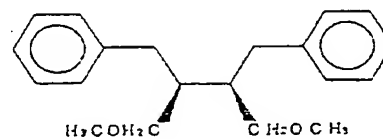
本発明は、抗腫瘍作用を有するリグナン類に関するものである。

〔従来の技術および課題〕

リグナン類は天然物として、動植物界に広範に存在している化合物であり、これらリグナン類は抗腫瘍活性を始めとして有用な薬理活性を有することも明らかになっている。特に人の生体内からは、エンテロラクトン、エンテロジオール、2,

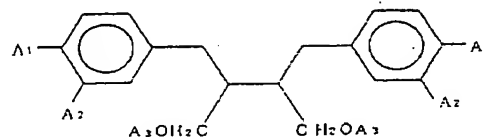
で表されるリグナン。

(3)式



で表されるリグナン

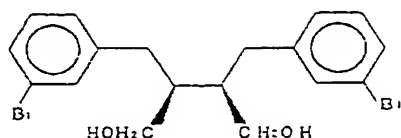
(4)式A



(A₁は水素原子またはメトキシ基を示し、A₂は水酸基、水素原子またはメトキシ基を示し、A₃は水素原子、メチル基またはアセチル基を示す。)

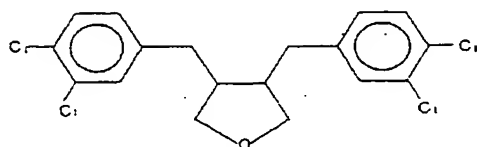
で表されるリグナン類を有効成分とする抗腫瘍剤。

(5)式B

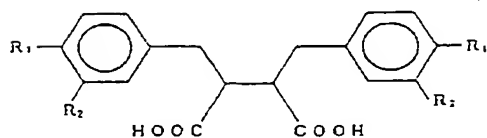


(B₁は、水酸基またはメトキシ基を示す。)
で表されるリグナン類を有効成分とする抗腫瘍剤。

(6)式C



(C₁は水素原子またはメトキシ基を示す。)
で表されるリグナン類を有効成分とする抗腫瘍剤



(R₁およびR₂は、水素原子またはメトキシ基を示す。)

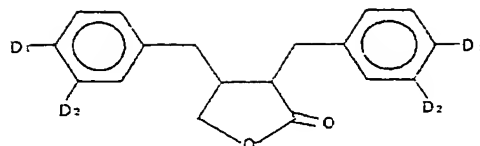
で表わされる化合物(以下、式1の化合物と称する。)を原料として、以下のような方法により得ることができる。

①：式1の化合物をメチルエステル化し、水素化リチウムアルミニウムで還元してアルコール体を得るか、または更に脱メチル化する方法。

②：①におけるアルコール体を、更にメチルエーテル化するか、アセチル化するか、または分子内エーテル化する方法。

③：式1の化合物を酸無水物とし、メタノールを用いてモノメチルエステル体とし、ジボラン還元した後加熱してラクトン体を得るか、または更

(7)式D



(D₁は水素原子またはメトキシ基を示し、D₂は水素原子、水酸基またはメトキシ基を示す。)
で表されるリグナン類を有効成分とする抗腫瘍剤。

これらのリグナン類は、ヒドロケイ皮酸、3-メトキシケイ皮酸を還元した3-メトキシヒドロケイ皮酸、または3,4-ジメトキシケイ皮酸を還元した3,4-ジメトキシヒドロケイ皮酸を、テトラヒドロフラン中、ジイソブтилアミン、n-ブチルリチウムおよびヨウ素を用いて反応させて得られる式1

に脱メチル化する方法。

これらの方法における個々の反応について以下に説明する。

メチルエステル化は、ジアゾメタン、ジメチル硫酸、ヨウ化メチル等のメチル化剤を用いることによつて行うことができる。

脱メチル化は、三臭化ホウ素、三塩化ホウ素等の脱メチル化剤を用い、ジクロロメタンを溶媒として反応を行う。

メチルエーテル化は、ヨウ化メチル、ジメチル硫酸等のメチル化剤を用い、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等を溶媒とし、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水素化カリウム、水素化ナトリウム等の塩基を添加して行う。

分子内エーテル化は、p-トシルクロリドを反応試薬とし、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等の溶媒中、室温で1~30時間反応させることにより行う。

酸無水物は、無水酢酸を加え、1~72時間、加熱還流下で反応させることにより得ることがで

きる。この反応においては、反応時間を長くすることにより、トランス体を優先的に合成することができる。

水素化リチウムアルミニウム還元、ジボラン還元、アセチル化またはモノエステル化は、有機化学合成の分野における一般的手法により行うことができる。

また、式1の化合物には、*dl*体およびメソ体が存在するが、これらを分離するためには、再結晶による方法、カルボキシル基をメチルエステルに誘導した後、カラムクロマトグラフィーにより分離する方法、酸無水物に交換してトランス体のみにし、これを開環する選択的合成方法等がある。

② *dl*-2,3-ジベンジルサクシニツクアシッド 151 gをジメチルホルムアミド2 mlに溶解させ、この溶液に無水炭酸カリウム155 gおよびヨウ化メチル0.1 mlを加え、アルゴン気流下、室温で一晩攪拌した。反応終了後、水を加えて析出した沈殿物を濾取して*dl*-ジメチル 2,3-ジベンジルサクシネート154 gを得た。

融 点 : 78.5 ~ 79.5 °C

赤外線吸収スペクトル KBr cm^{-1} :

3064, 3028, 2996, 2944,
2864, 1724, 1604, 1496,
1454, 1434, 1380, 1370,
1302, 1244, 1218, 1196,
1174, 1148, 1100, 1074,
1030, 994, 956, 908, 848,
778, 754, 744, 702, 574,
514

これらのリグナン類の製造の例を示すと以下の如くである。

例1

① ジイソプロピルアミン20 mlをテトラヒドロフラン350 mlに溶解させ、0 °Cに冷却してアルゴン気流下1.56 Mの*n*-ブチルリチウム・ヘキサン溶液100 mlを滴下し、0 °Cで45分間攪拌した。この溶液を-72 °Cに冷却し、テトラヒドロフラン100 mlに溶解したヒドロケイヒ酸10.70 gを加え、-72 °Cで2時間攪拌した後、12時間攪拌しながら-10 °Cまで昇温した。

再び、この溶液を-62 °Cに冷却し、テトラヒドロフラン90 mlに溶解したヨウ素9.0 gを加え、室温で24時間攪拌した。反応終了後、溶媒留去し、水を加え、濃塩酸を加えて析出した固体を濾取し、*dl*体およびメソ体の混合物8.43 gを得、更にメタノール-水混合溶媒で再結晶し、*dl*-2,3-ジベンジルサクシニツクアシッド4.96 gを得た。

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl_3)

3.00 (6 H, s), 3.59 (6 H, s),
7.05 ~ 7.30 (10 H, m)
MS m/z (%) 326 (M^+ , 24),
295 (11), 263 (9),
175 (46), 164 (54),
163 (91), 132 (24),
131 (61), 115 (31),
104 (37), 91 (100),
78 (21), 65 (12)

③ 水素化リチウムアルミニウム2.85 gをアルゴン気流下エーテル150 mlに懸濁させ、-20 °Cに冷却し、これに製造例2で得た*dl*-ジメチル 2,3-ジベンジルサクシネート12.22 gを200 mlのエーテルに溶解し、滴下し-20 °Cで2時間、室温で2時間攪拌した。反応終了後、酢酸エチルを滴下し、過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解した後、3 N塩酸を加え、エーテル抽出し、溶媒留去して得た残渣をシリカゲルカ

ラムクロマトグラフィーに付し α -2,3-ジベン
ジル-1,4-ブタンジオール 9.04g を得た。

融 点 : 69.5 ~ 71.0 °C

赤外線吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} :

3292, 3060, 3024, 2924,
2880, 1644, 1600, 1494,
1454, 1348, 1248, 1228,
1182, 1098, 1084, 1068,
1034, 958, 910, 842, 748,
732, 700, 630, 586, 558,
540

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl_3)

1.92 (2H, brs),
2.71 (2H, dd, $J = 5.9, 13.7$ Hz),
2.83 (2H, dd, $J = 9.1, 13.7$ Hz),
3.48 (2H, brd, $J = 11.0$ Hz),
3.67 (2H, s),
3.79 (2H, d, $J = 11.0$ Hz),
7.12 ~ 7.30 (10H, m)

赤外線吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} :

3080, 3060, 3024, 2976,
2920, 2872, 2824, 2808,
2744, 1602, 1496, 1478,
1454, 1386, 1256, 1186,
1154, 1114, 1070, 1030,
956, 742, 698

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl_3):

2.09 ~ 2.20 (2H, m),
2.64 (2H, dd, $J = 8.3, 13.7$ Hz),
2.78 (2H, dd, $J = 5.9, 13.7$ Hz),
3.27 (6H, s),
3.29 (4H, d, $J = 5.6$ Hz),
7.09 ~ 7.29 (10H, m)

MS m/z (%) 266 ($M^+ - 32.3$),

234 (45), 143 (90),
130 (33), 117 (35),
104 (30), 91 (100),

MS m/z (%) 252 ($M^+ - 18.6$),

234 (20), 143 (47),
131 (15), 130 (15),
92 (75), 91 (100)

④ α -2,3-ジベンジル-1,4-ブタンジオール
2.21g をアルゴン気流下、テトラヒドロフラン
2.0 ml に溶解し、水素化ナトリウム 6.3g を加
え、室温で30分間攪拌し、ヨウ化メチル
0.25 ml を加え、再び、室温で1時間30分攪
拌した。反応終了後、反応液を氷水に注ぎ、3N
塩酸を加えてエーテルで抽出した。この抽出液を
順次、水、チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗い、無
水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得
られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
(Merk 9385, 13.53g: 溶出溶媒、ヘキサン-酢
酸エチル(20:1), 各フラクション10ml) に付
し、フラクション8~10を分取し、溶媒を留去
して α -2,3-ジベンジル-1,4-ジメトキシブタ
ン2.22g を得た。

45 (80)

例2

① 例1 の中間体として得た α 体およびメソ体の
混合物 5.04g をエーテル 25 ml に溶解し、0 °C
でジアゾメタン-エーテル溶液を加え、30分間
攪拌した。反応終了後、溶媒留去して得た残渣を
カラムクロマトグラフィーに付し、精製してメソ-
ジメチル 2,3-ジベンジルサクシネート 1.39
g を得た。

融 点 : 107.0 ~ 108.0 °C

赤外線吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} :

3060, 3024, 2996, 2948,
2920, 1726, 1630, 1604,
1494, 1454, 1444, 1354,
1344, 1252, 1194, 1162,
1074, 1022, 984, 842, 778,
748, 698, 646, 592, 506

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl_3):

2.78 ~ 3.10 (6H, m),

3.53(6H, s).

7.11~7.31(10H, m)

MS m/z(%) 326(M⁺, 3).

294(6), 263(5).

235(12), 175(23).

164(52), 163(92).

132(26), 131(66).

115(24), 104(35).

91(100), 78(21).

65(12)

②水素化リチウムアルミニウム73%をアルゴン気流下エーテル5mlに懸濁させ、0℃に冷却し、これにメソ-ジメチル 2,3-ジベンジルサクシネート400mgを16mlのエーテルに溶解して滴下し、0℃で2時間攪拌した。反応終了後、氷水に注ぎ、3N塩酸を加え、エーテル抽出し、溶媒除去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メソ-2,3-ジベンジル-1,4-ブタンジオール155mgを得た。

92(97), 91(100)

③メソ-2,3-ジベンジル-1,4-ブタンジオール566mgをアルゴン気流下、テトラヒドロフラン5.0mlに溶解し、水素化ナトリウム158mgを加え、室温で20分間攪拌し、ヨウ化メチル0.65mlを加え、室温で2時間攪拌した。反応終了後、反応液を氷水に注ぎ、3N塩酸を加えてエーテルで抽出した。この抽出液を順次、水、チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を除去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Merk 9385, 22.58g; 溶出溶媒、ヘキサン-酢酸エチル(30:1), 各フラクション20ml)に付し、フラクション10~15を分取し、溶媒を除去してメソ-2,3-ジベンジル-1,4-ジメトキシブタン488mgを得た。

赤外線吸収スペクトル ν_{max} : cm^{-1} :

3080, 3060, 3024, 2976,

2924, 2872, 2828, 2808,

2744, 1602, 1584, 1494,

赤外線吸収スペクトル ν_{max} : cm^{-1} :

3272, 3084, 3060, 3024,

2920, 1602, 1584, 1494,

1470, 1454, 1378, 1346,

1282, 1264, 1180, 1154,

1100, 1074, 1030, 970,

924, 910, 846, 774, 730,

698

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl_3):

1.98~2.10(2H, m).

2.63(2H, dd, $J = 6.1, 13.7$ Hz).2.72(2H, dd, $J = 9.0, 13.7$ Hz).3.44(2H, dd, $J = 3.2, 11.2$ Hz).3.54(2H, dd, $J = 6.6, 11.2$ Hz).

4.18(2H, s).

7.11~7.36(10H, m)

MS m/z(%) 234(M⁺ - 36, 16).

143(55), 131(45).

1454, 1388, 1254, 1238,

1182, 1154, 1112, 1030,

974, 944, 912, 894, 734,

700

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl_3):

2.08~2.20(2H, m).

2.64(2H, dd, $J = 8.6, 13.7$ Hz).2.77(2H, dd, $J = 5.9, 13.7$ Hz).

3.24(6H, s).

3.26(2H, dd, $J = 4.9, 9.5$ Hz).3.37(2H, dd, $J = 5.9, 9.5$ Hz).

7.13~7.32(10H, m)

MS m/z(%) 298(M⁺, 0.2)

266(0.3), 234(52),

143(100), 130(31),

117(31), 104(27), 91(97),

45(73)

例 3

① 例 1 で中間体として得た *trans*-2,3-ジベンジルサクシニツクアシッド 3.20 g をアルゴン気流下、無水酢酸 50 ml に溶解させ、1 日間、加熱還流した。反応終了後、無水酢酸を留去し、さらに *n*-ヘプタンを加え、酢酸を共沸させ、減圧乾燥して *trans*-2,3-ジベンジルサクシニツクアヒド 2.99 g を得た。

融 点 : 124.0 ~ 125.0 °C

赤外線吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} :

3064, 3028, 2952, 2928,
2888, 1856, 1842, 1776,
1604, 1496, 1454, 1440,
1354, 1240, 1220, 1202,
1180, 1152, 1090, 1068,
1030, 1014, 980, 946, 922,
906, 780, 752, 740, 702,
660, 632, 616, 584, 570,
552

1496, 1454, 1436, 1412,
1378, 1348, 1332, 1278,
1254, 1236, 1212, 1188,
1168, 1104, 1088, 1072,
1050, 1028, 1002, 976,
964, 922, 856, 834, 768,
736, 694, 646, 602, 578,
554, 520

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl_3):

3.02 ~ 3.59 (6 H, m),
3.59 (3 H, s),
7.04 ~ 7.27 (10 H, m)

MS m/z (%) 312 (M^+ , 100)

② 2,3-ジベンジルサクシニツクアヒドモノメチルエステル 3.30 g をアルゴン気流下、エーテル 100 ml に溶解させ、0 °C に冷却したのち、2.0 M のジボラン-ジメチルスルフィドコンプレックスのテトラヒドロフラン溶液 42 ml を加え、0 °C で 1 時間 30 分、続いて室温で 2 時間攪拌し

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in acetone- d_6):

2.85 ~ 3.05 (4 H, m),
3.38
(1 H, ddd, $J = 6.1, 7.6, 10.0$ Hz),
3.38
(1 H, ddd, $J = 1.7, 4.4, 6.1$ Hz),
7.13 ~ 7.37 (10 H, m)

MS m/z (%) 280 (M^+ , 100)

③ *trans*-2,3-ジベンジルサクシニツクアヒド 2.94 g をメタノール 20 ml に溶解させたのち、アルゴン気流下、2 時間加熱還流した。反応終了後、メタノールを留去し、得られた残渣をクロロホルム-ヘキサン混合溶媒によって再結晶し、2,3-ジベンジルサクシニツクアヒドモノメチルエステル 3.03 g を得た。

融 点 : 95.5 ~ 96.5 °C

赤外線吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} :

3088, 3060, 3028, 2952,
1736, 1708, 1604, 1584,

た。反応終了後、反応液を水に注ぎ、3 N 塩酸を加えた後、エーテルで抽出した。この抽出液を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去したのち、70 °C で 8 時間、減圧乾燥した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Merck 9385, 161.85 g; 溶出溶媒、ヘキサン-酢酸エチル (10:1), 各フラクション 70 ml) に付し、フラクション 21 ~ 27 を分取し、溶媒を留去して *trans*-2,3-ジベンジルのブチラクトン 2.35 g を得た。

赤外線吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} :

3060, 3024, 3000, 2920,
2856, 1774, 1604, 1496,
1454, 1384, 1352, 1332,
1246, 1200, 1148, 1080,
1016, 752, 700, 664, 616

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl_3):

2.44 ~ 2.67 (4 H, m),
2.94 (1 H, dd, $J = 6.8, 13.9$ Hz),

3.09 (1 H, dd, $J = 5.1, 13.9$ Hz),
 3.85 (1 H, dd, $J = 7.3, 9.3$ Hz),
 4.07 (1 H, dd, $J = 6.8, 9.3$ Hz),
 5.96 ~ 7.35 (10 H, m)
 MS m/z (%) 266 (M^+ , 66),
 175 (21), 148 (44),
 147 (20), 118 (69),
 117 (44), 92 (23),
 91 (100)

例 4

① あらかじめ、水素を吸着させた5%パラジウム-炭素2.51gを酢酸エチル250mlに懸濁させた溶液にm-メトキシケイ皮酸25.29gを加え、室温で2時間攪拌し、水素を吸収させた。反応終了後、懸濁液を濾過してパラジウム-炭素を除去したのち、溶媒を留去した。得られた残渣をエーテル-ヘキサン混合溶媒から再結晶して、3-メトキシジヒドロシンナミツクアシッド23.9gを得た。

② ジイソプロピルアミン16mlをテトラヒドロフラン280mlに溶解させ、0℃に冷却して、アルゴン気流下、1.53Mのn-ブチルリチウム-ヘキサン溶液82mlを滴下し、0℃で45分間攪拌した。次に、この溶液を-78℃に冷却して、テトラヒドロフラン80mlに溶解した3-メトキシジヒドロシンナミツクアシッド10.24gを加え、-78℃で3時間、続いて-10℃まで徐々に昇温し、一夜攪拌した。この溶液を再び、-65℃に冷却し、テトラヒドロフラン72mlに溶解したヨウ素7.20gを加え、室温で1日間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、得られた残渣に水を加え溶解したのち、酸性にしてエーテルで抽出した。この抽出液をさらに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で抽出した後、酸性にし、酢酸ニチルで抽出した。この抽出液を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をメタノール-水の混合溶媒で再結晶し、固体およびメソ体の混合物である2,3-ビス(3-メトキシベンジル)サクシニツクアシッド6.83gを得た。

融点 : 42.5 ~ 43.5℃

赤外線吸収スペクトル λ_{max} cm^{-1} :

3028, 2920, 2840, 2724,
 2656, 2616, 1710, 1600,
 1590, 1492, 1468, 1458,
 1440, 1366, 1314, 1288,
 1250, 1236, 1210, 1162,
 1154, 1094, 1058, 1042,
 994, 928, 874, 860, 842,
 802, 782, 762, 688, 580,
 556

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl_3):

2.67 (2 H, t, $J = 8.1$ Hz),
 2.94 (2 H, t, $J = 8.1$ Hz),
 3.79 (3 H, s),
 6.74 ~ 6.82 (3 H, m),
 7.21 (1 H, t, $J = 7.1$ Hz)

MS m/z (%) 180 (M^+ , 100)

融点 : 175.0 ~ 180.0℃

赤外線吸収スペクトル λ_{max} cm^{-1} :

3012, 2944, 2660, 2836,
 1710, 1610, 1584, 1490,
 1454, 1434, 1342, 1326,
 1296, 1264, 1228, 1196,
 1154, 1094, 1054, 996,
 978, 938, 892, 840, 798,
 786, 766, 738, 722, 698,
 672, 628, 586, 572, 522

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in acetone- d_6):

2.98 ~ 3.04 (6 H, m),
 3.74, 3.75 (6 H, each s),
 6.74 ~ 6.82 (6 H, m),
 7.12 ~ 7.22 (2 H, m)

MS m/z (%) 358 (M^+ , 100)

③ 固体およびメソ体の混合物である2,3-ビス(3-メトキシベンジル)サクシニツクアシッド244mgをジメチルホルムアミド2.5mlに溶解

し、この溶液に無水炭酸カリウム18.7gおよびヨウ化メチル0.15gを加え、アルゴン気流下、室温で一夜撹拌した。反応終了後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち溶媒を留去し、固体およびメソ体の混合物25.9gを得た。この混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Merk 9385, 42.3g; 溶出溶媒、ベンゼン-酢酸エチル(50:1)、各フラクション20g)に付し、フラクション9~10よりメソ-ジメチル 2,3-ビス(3-メトキシベンジル)サクシネート3.8gを得、フラクション11~20からdl-ジメチル 2,3-ビス(3-メトキシベンジル)サクシネート16.1gを得た。

○dl-ジメチル 2,3-ビス(3-メトキシベンジル)サクシネート

赤外線吸収スペクトル cm^{-1} :

2996, 2948, 2836, 1738,
1602, 1586, 1490, 1454,
1436, 1358, 1292, 1262.

赤外線吸収スペクトル cm^{-1} :

3044, 3004, 2956, 2840,
1730, 1598, 1546, 1494,
1484, 1468, 1438, 1314,
1288, 1264, 1198, 1162,
1080, 1032, 992, 974, 940,
860, 840, 800, 780, 732,
702, 640, 552, 514

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl_3):

2.75 ~ 3.09 (6H, m),
3.57 (6H, s), 3.77 (6H, s),
6.67 ~ 6.77 (6H, m),
7.18 (2H, t, $J = 7.8 \text{ Hz}$)

MS m/z (%) 386 (M^+ , 57),

355 (11), 323 (6),
295 (15), 265 (9),
233 (20), 205 (43),
194 (61), 193 (97).

1196, 1155, 1082, 1042,
996, 872, 780, 740, 696,
664

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl_3):

2.93 ~ 3.04 (6H, m),
3.62 (6H, s), 3.75 (6H, s),
6.60 ~ 6.77 (6H, m),
7.16 (2H, t, $J = 8.1 \text{ Hz}$)

MS m/z (%) 386 (M^+ , 69),

355 (13), 323 (13),
295 (12), 265 (21),
233 (31), 205 (75),
194 (56), 193 (85),
162 (100), 161 (76),
121 (87)

○メソ-ジメチル 2,3-ビス(3-メトキシベンジル)サクシネート

融点: 90.5 ~ 91.5℃

162 (100), 161 (81),

121 (91)

④水素化リチウムアルミニウム8.61gをアルゴン気流下、エーテル50gに懸濁したのち、-20℃に冷却し、エーテル60gに溶解したdl-ジメチル 2,3-ビス(3-メトキシベンジル)サクシネート4.38gを15分間かけて滴下し、-20℃で15分間、続いて室温で一夜撹拌した。反応終了後、酢酸エチルを滴下し、過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解したのち、水に注ぎ、3N塩酸を加え、エーテルで抽出した。この抽出液を水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Merk 9385, 142.24g; 溶出溶媒、ヘキサン-酢酸エチル(1:1)、各フラクション60g)に付し、フラクション14~35を分取し、溶媒を留去してdl-2,3-ビス(3-メトキシベンジル)-1,4-ブタンジオール3.62gを得た。

赤外線吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} :

3304, 3048, 2996, 2936,
2836, 1602, 1584, 1488,
1468, 1454, 1436, 1314,
1292, 1260, 1190, 1152,
1042, 1012, 960, 936, 874,
782, 748, 696, 664

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in acetone- d_6):

1.94 ~ 2.05 (2 H, m),
2.75 (4 H, d, $J = 7.1 \text{ Hz}$),
3.47 ~ 3.70 (4 H, m),
3.74 (6 H, s),
4.15 (2 H, dd, $J = 4.4, 6.1 \text{ Hz}$),
6.69 ~ 6.76 (6 H, m),
7.15 (2 H, t, $J = 7.8 \text{ Hz}$)

MS m/z (%) 330 (M^+ , 100)

1740, 1600, 1588, 1498,
1460, 1396, 1374, 1360,
1322, 1308, 1266, 1154,
1088, 1064, 1036, 1022,
998, 968, 936, 884, 872,
862, 774, 696, 592, 574,
532, 504

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CD_3OD):

1.93 ~ 2.06 (2 H, m),
2.64 (4 H, d, $J = 7.1 \text{ Hz}$),
3.51 (2 H, dd, $J = 5.1, 11.2 \text{ Hz}$),
3.62 (2 H, dd, $J = 3.9, 11.2 \text{ Hz}$),
6.56 ~ 6.64 (6 H, m),
7.05 (2 H, t, $J = 8.1 \text{ Hz}$)

MS m/z (%) 302 (M^+ , 2),

284 (12), 266 (3),
177 (10), 159 (20),
145 (9), 133 (11),
108 (100), 107 (38)

例5

例4で得た α -2,3-ビス(3-メトキシベンジル)-1,4-ブタンジオール2.48gをジクロロメタン50mlに溶解させ、 -40°C に冷却し、0.839Mの三臭化ホウ素-ジクロロメタン溶液45mlを加え、 0°C で2時間攪拌した。反応終了後、この反応液を水に注ぎ、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、弱アルカリ性にしたのち、酢酸エチルで抽出した。この抽出液を水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Merk 9385, 137.59g; 溶出溶媒、クロロホルム-メタノール(10:1), 各フラクション60ml)に付し、フラクション11~17を分取し、溶媒を留去したのち、エタノール-水混合溶媒で再結晶し、 α -2,3-ビス(3-ヒドロキシベンジル)-1,4-ブタンジオール1.67gを得た。

融点: $186.0 \sim 188.0^\circ\text{C}$ 赤外線吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} :

3408, 3204, 2932, 2884,

例6

水素化リチウムアルミニウム215mgをアルゴン気流下、エーテル15mlに懸濁したのち、 -20°C に冷却し、エーテル40mlに溶解したメソ-ジメチル2,3-ビス(3-メトキシベンジル)サクシネート1.10gを10分間かけて滴下し、 -20°C で30分間、続いて室温で一夜攪拌した。反応終了後、酢酸エチルを滴下し、過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解したのち、水に注ぎ、3N塩酸を加え、エーテルで抽出した。この抽出液を水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をエーテル-ヘキサン混合溶媒で再結晶し、メソ-2,3-ビス(3-メトキシベンジル)-1,4-ブタンジオール874mgを得た。

融点: $87.5 \sim 88.5^\circ\text{C}$ 赤外線吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} :

3292, 3016, 2936, 2896,
2836, 1604, 1580, 1488,
1464, 1450, 1434, 1404,

1 3 7 2, 1 3 1 0, 1 2 9 2, 1 2 5 8,
1 1 8 2, 1 1 6 8, 1 1 5 6, 1 1 0 2,
1 0 8 2, 1 0 4 4, 1 0 2 0, 9 4 8,
9 3 2, 8 7 6, 8 0 0, 7 8 2, 7 7 2,
7 3 8, 6 9 6, 6 3 8, 5 7 0, 5 6 0

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in acetone-d₆):

2.00 ~ 2.13 (2 H, m),
2.71 (4 H, d, J = 7.8 Hz),
3.42 ~ 3.64 (4 H, m),
3.76 (6 H, s),
4.31 (2 H, t, J = 5.1 Hz),
6.70 ~ 6.83 (6 H, m),
7.18 (2 H, t, J = 7.8 Hz)

MS m/z(%) 330 (M⁺, 100)

例 7

例 6 で得たメソ-2,3-ビス(3-メトキシベンジル)-1,4-ブタンジオール 6.21 g をジクロロメタン 12.5 ml に溶解させ、-40℃に冷却し、0.839 M の三臭化ホウ素-ジクロロメタン溶液

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CD₂OD):

1.98 ~ 2.10 (2 H, m),
2.62 (4 H, d, J = 7.6 Hz),
3.44 (2 H, dd, J = 4.4, 11.0 Hz),
3.57 (2 H, dd, J = 6.6, 11.0 Hz),
6.57 ~ 6.69 (6 H, m),
7.08 (2 H, t, J = 8.1 Hz)

MS m/z(%) 302 (M⁺, 2)

284 (6), 266 (4), 177 (6),
176 (6), 159 (18),
145 (11), 133 (11),
108 (100), 107 (45)

例 8

① 例 4 で中間体として得た酸体およびメソ体の混合物である 2,3-ビス(3-メトキシベンジル)サクシニクアジッド 4.402 g をアルゴン気流下、無水酢酸 60 ml に懸濁させ、2 日間加熱還流した。反応終了後、無水酢酸を留去し、さらに n-ヘプタンを加え、酢酸を共沸させ、減圧乾燥し、

11.5 ml を加え、0℃で2時間15分撹拌した。反応終了後、この反応液を氷水に注ぎ、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、弱アルカリ性にしたのち、酢酸エチルで抽出した。この抽出液を水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Merk 9385, 60.56 g; 溶出溶媒、クロホルム-メタノール(10:1)、各フラクション 40 ml) に付し、フラクション 7 ~ 12 を分取し、溶媒を留去し、メソ-2,3-ビス(3-ヒドロキシベンジル)-1,4-ブタンジオール 4.93 g を得た。

融点: 128.0 ~ 130.0℃

赤外線吸収スペクトル ν_{max}: cm⁻¹:

3360, 2928, 2884, 2736,
1590, 1486, 1454, 1370,
1310, 1268, 1158, 1102,
1022, 952, 868, 784, 756,
694, 534

トランス-2,3-ビス(3-メトキシベンジル)サクシニクアンヒドリド 4.19 g を得た。

赤外線吸収スペクトル ν_{max}: cm⁻¹:

3000, 2940, 2836, 1852,
1778, 1600, 1586, 1492,
1468, 1454, 1438, 1316,
1264, 1214, 1192, 1168,
1156, 1084, 1042, 1020,
990, 954, 916, 868, 784,
718, 698, 666

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in acetone-d₆):

2.84 ~ 3.03 (4 H, m),
3.39
(1 H, ddd, J = 5.9, 7.6, 10.5 Hz),
3.39
(1 H, ddd, J = 2.0, 4.2, 5.9 Hz),
3.78 (6 H, s),
6.70 ~ 6.75 (4 H, m),
6.81 (1 H, dd, J = 1.0, 8.3 Hz),

6.82 (1 H, dd, $J = 1.0, 8.3$ Hz),7.22 (2 H, t, $J = 8.3$ Hz).MS m/z (%) 340 (M^+ , 100)

② トランス-2,3-ビス(3-メトキシベンジル)サクシニツクアンヒドリド 4.17 g をメタノール 30 ml に溶解させたのち、アルゴン気流下、一夜加熱還流した。反応終了後、メタノールを留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Merck 9385, 4.67.67 g; 溶出溶媒、クロロホルム-メタノール (20:1), 各フラクション 100 ml) に付し、フラクション 9~22 を分取し、溶媒を留去して、2,3-ビス(3-メトキシベンジル)サクシニツクアシッドモノメチルエステル 3.74 g を得た。

融点 : 78.5~80.5 °C

赤外線吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} :

3056, 3004, 2948, 2836,

2760, 2680, 2580, 1740,

1702, 1600, 1586, 1494,

1462, 1454, 1438, 1358.

間攪拌した。反応終了後、反応液を水に注ぎ、3 N 塩酸を加えた後、エーテルで抽出した。この抽出液を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去したのち、70 °C で5時間、減圧乾燥した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Merck 9385, 148.96 g; 溶出溶媒、ヘキサン-酢酸エチル (3:1), 各フラクション 60 ml) に付し、フラクション 12~18 を分取し、溶媒を留去してトランス-2,3-ビス(3-メトキシベンジル)ブチルラクトン 2.18 g を得た。

赤外線吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} :

2996, 2940, 2836, 1770,

1602, 1584, 1490, 1466,

1454, 1438, 1384, 1346,

1316, 1292, 1264, 1190,

1168, 1154, 1084, 1040,

1018, 994, 974, 974, 704,

742, 698, 664

1336, 1316, 1296, 1266,

1236, 1196, 1166, 1156,

1090, 1058, 1042, 994,

972, 958, 912, 900, 864,

836, 782, 736, 698, 666,

576, 558, 526

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in acetone- d_6):

2.98~3.02 (6 H, m),

3.55 (3 H, s), 3.73 (6 H, s),

6.69~6.78 (6 H, m),

7.15 (2 H, t, $J = 7.8$ Hz),MS m/z (%) 372 (M^+ , 100),

340 (8)

③ 2,3-ビス(3-メトキシベンジル)サクシニツクアシッドモノメチルエステル 3.51 g をアルゴン気流下、エーテル 10.0 ml に溶解させ、-20 °C に冷却したのち、2.0 M のジボラン-ジメチルスルフィドコンプレックスのエーテル溶液 4.2 ml を加え、0 °C で3時間、続いて室温で2時

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl_3):

2.45~2.65 (4 H, m),

2.91 (1 H, dd, $J = 6.6, 13.9$ Hz),3.07 (1 H, dd, $J = 5.1, 13.9$ Hz),

3.77, 3.78 (each 3 H, s),

3.86 (1 H, dd, $J = 7.1, 9.3$ Hz),4.11 (1 H, dd, $J = 6.4, 9.3$ Hz),

6.53~6.80 (6 H, m)

7.18 (1 H, t, $J = 8.1$ Hz),7.22 (1 H, t, $J = 8.1$ Hz)MS m/z (%) 326 (M^+ , 36),

205 (11), 159 (4),

147 (13), 123 (9),

122 (100), 121 (20),

91 (10)

例 9

例 8 で得た(トランス)-2,3-ビス(3-メトキシベンジル)ブチラクトン 1.97g をアルゴン気流下、ジクロロメタン 50 ml に溶解させ、
-40℃ に冷却し、0.839M の三臭化ホウ素・ジクロロメタン溶液 17.5 ml を加え、-20℃ で一夜撹拌した。反応終了後、この反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。この抽出液を水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Merk 9385, 162.47g; 溶出溶媒、クロホルム-メタノール(30:1), 各フラクション 50 ml) に付し、フラクション 16~22 を分取し、溶媒を留去し、トランス-2,3-ビス(3-ヒドロキシベンジル)ブチラクトン 1.56g を得た。

赤外線吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} :

3364, 2920, 2856, 2728,
1750, 1590, 1532, 1488,
1454, 1384, 1350, 1310.

例 10

例 1 で中間体として得た dl-2,3-ジベンジル-1,4-ブタンジオール 1.03g をアルゴン気流下、ピリジン 5.0 ml に溶解させ、無水酢酸 1.5 ml を加え、室温で一夜撹拌した。反応終了後、反応液を水に注ぎ、室温で 1 時間撹拌した後、エーテルで抽出した。この抽出液を順次、硫酸銅水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液、水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Merck 9385, 77.33g; 溶出溶媒、ヘキサン・酢酸エチル(10:1), 各フラクション 5.0 ml) に付し、フラクション 13~19 を分取し、溶媒を留去して、dl-1,4-ジアセトキシ-2,3-ジベンジルブタン 1.21g を得た。

融 点: 74.0~75.0℃

赤外線吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} :

3024, 2964, 1740, 1602,
1494, 1456, 1388, 1366,
1310, 1286, 1270, 1228.

1274, 1202, 1158, 1084,
1016, 974, 962, 876, 786,
750, 598, 648, 568, 534

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in acetone- d_6):

2.44~2.74 (4 H, m),
2.87 (1 H, dd, $J = 6.1, 13.7$ Hz),
2.98 (1 H, dd, $J = 5.6, 13.7$ Hz),
3.87 (1 H, t, $J = 8.8$ Hz),
4.04 (1 H, dd, $J = 7.1, 8.8$ Hz),
6.57~6.79 (6 H, m),
7.09 (1 H, t, $J = 8.1$ Hz),
7.13 (1 H, t, $J = 8.1$ Hz),
8.25 (2 H, brs)

MS m/z (%) 298 (M^+ , 31),
191 (18), 145 (10),
134 (10), 133 (21),
108 (100), 107 (35)

1086, 1070, 1032, 992,
752, 738, 702, 602, 480

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in acetone- d_6):

2.00 (6 H, s),
2.16~2.32 (2 H, m),
2.68 (2 H, dd, $J = 8.3, 13.9$ Hz),
2.88 (2 H, dd, $J = 6.1, 13.9$ Hz),
4.01 (2 H, dd, $J = 5.1, 11.5$ Hz),
4.15 (2 H, dd, $J = 6.1, 11.5$ Hz),
7.13 (10 H, m)

MS m/z (%): 354 (M^+ , 100),

295 (28), 294 (73)

例 11

例 1 で中間体として得た dl-2,3-ジベンジル-1,4-ブタンジオール 1.39g および p-トリクロリド 1.27g をアルゴン気流下、ピリジン 4.5 ml に溶解させ、室温で一夜撹拌した。反応終了後、反応液に水を加え、エーテルで抽出した。この抽出液を順次、硫酸銅水溶液、炭酸水素ナトリウム

水溶液、水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣にヘキサン50 mlを加え、ヘキサン不溶物を除去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(Merck 9385、

7.3.45 g; 溶出溶媒、ヘキサン-酢酸エチル(30:1)、各フラクション50 ml)に付し、フラクション11~17を分取し、溶媒を留去し、トランス-3,4-ジベンジルテトラヒドロフラン1.09 gを得た。

融点: 49.5~50.5℃

赤外線吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} :

3084, 3060, 3024, 2968,
2932, 2900, 2860, 1606,
1580, 1494, 1480, 1452,
1436, 1360, 1154, 1124,
1082, 1064, 1044, 1026,
1014, 1000, 950, 916,
760, 728, 702, 658, 624,
576, 520, 468

た。

融点: 98.0~99.0℃

赤外線吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} :

2992, 2932, 2840, 2708,
2644, 2600, 1702, 1610,
1594, 1516, 1464, 1432,
1344, 1306, 1294, 1254,
1238, 1214, 1192, 1148,
1066, 1028, 948, 840,
810, 768, 594, 568

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in acetone- d_6):

2.54~2.62 (2 H, m),
2.85 (2 H, t, $J = 7.8$ Hz),
3.77, 3.80 (each 3 H, s),
6.76 (1 H, dd, $J = 2.0, 8.1$ Hz),
6.84 (1 H, d, $J = 8.1$ Hz),
6.87 (1 H, d, $J = 2.0$ Hz)

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in acetone- d_6):

2.13~2.31 (2 H, m),
2.57 (2 H, dd, $J = 8.1, 13.4$ Hz),
2.71 (2 H, dd, $J = 6.1, 13.4$ Hz),
3.44 (2 H, dd, $J = 6.4, 8.5$ Hz),
3.79 (2 H, dd, $J = 6.8, 8.5$ Hz),
7.13~7.34 (10 H, m)

MS m/z (%): 252 (M^+ , 3), 234 (5),

143 (14), 92 (100),

91 (55), 69 (31)

例 12

① あらかじめ、水素を吸着させた5%パラジウム-炭素5.38 g, 酢酸エチルの50.0 ml懸濁液に3,4-ジメトキシケイヒ酸51.75 gを加え、室温で1時間攪拌し、水素を吸収させた。反応終了後、懸濁液を濾過して、パラジウム-炭素を除去した後、溶媒を留去した。得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンの混合溶媒によって再結晶を行い、3,4-ジメトキシヒドロケイヒ酸50.60 gを得

MS m/z (%): 210 (M^+ , 47), 152 (10),

151 (100), 107 (9),

77 (7)

② ジイソプロピルアミン10 mlをテトラヒドロフラン180 mlに溶解させ、0℃に冷却して、アルゴン気流下、1.53 Mのn-ブチルリチウム-ヘキサン溶液を50 ml滴下し、0℃で4.5分間攪拌した。次に、この溶液を-74℃に冷却して、テトラヒドロフラン50 mlに溶解した3,4-ジメトキシヒドロケイヒ酸7.50 gを加え、-30℃まで、徐々に昇温した後、-30℃で5時間攪拌した。この溶液を再び、-60℃に冷却し、テトラヒドロフラン45 mlに溶解したヨウ素4.51 gを加え、徐々に室温にし、一夜攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、得られた残渣に水を加え、溶解した後、酸性にし、析出した沈殿物を濾取した。この沈殿物をメタノール-水の混合溶媒によって再結晶を行い、固体およびメソ体の混合物である2,3-ビス(3,4-ジメトキシベンジル)サクシニツクアジツド4.08 gを得た。

融 点: 188.0 ~ 190.5 °C

赤外線吸収スペクトル ν_{max} : cm^{-1} :

3400 ~ 2400, 3004, 2940,
2840, 1732, 1712, 1610,
1592, 1516, 1466, 1454,
1420, 1336, 1264, 1238,
1192, 1156, 1140, 1026,
924, 860, 810, 766, 632,
562

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CD_3OD):

2.77 ~ 2.98 (6 H, m),
3.72, 3.79 (12 H, each s),
6.63 ~ 6.86 (6 H, m)

MS m/z (%): 418 (M^+ , 100),

400 (52), 399 (45)

③ ① 液体およびメソ体の混合物である 2,3-ビス
(3,4-ジメトキシベンジル)サクシニツクアシツ
ド 17.82 g をアルゴン気流下、無水酢酸 200
ml に懸濁させ、2日間、加熱還流した。反応終了

6.66 (2 H, dd, $J = 2.0, 8.1 \text{ Hz}$),6.70 (2 H, d, $J = 2.0 \text{ Hz}$),6.85 (2 H, d, $J = 8.1 \text{ Hz}$)MS m/z (%): 400 (M^+ , 26), 208 (4),

192 (8), 152 (14),

151 (100), 107 (4)

④ トランス-2,3-ビス(3,4-ジメトキシベン
ジル)サクシニツクアンヒドリド 2.50 g をメタ
ノール 15 ml に溶解させた後、アルゴン気流下、
5時間30分、加熱還流した。反応終了後、メタ
ノールを留去し、得られた残渣をシリカゲルカラ
ムクロマトグラフィー (Merck 9385, 68.28 g;
溶出溶媒、クロロホルム-メタノール (30:1), 各フ
ラクシオン 50 ml) に付し、フラクション 4 ~ 9
を分取し、溶媒を留去し、得られた残渣をクロロ
ホルム-ヘキサンの混合溶媒によつて再結晶を行
い、2,3-ビス(3,4-ジメトキシベンジル)サク
シニツクアシツド モノメチルエステル 2.31 g
を得た。

後、無水酢酸を留去し、さらに n-ヘプタンを加え、
酢酸を共沸させ、減圧乾燥して、トランス-2,3-
ビス(3,4-ジメトキシベンジル)サクシニツクア
ンヒドリド 16.74 g を得た。

融 点: 108.0 ~ 110.0 °C

赤外線吸収スペクトル ν_{max} : cm^{-1} :

3012, 2960, 2932, 2872,
2840, 1832, 1784, 1608,
1590, 1516, 1464, 1446,
1424, 1360, 1336, 1314,
1288, 1262, 1240, 1210,
1162, 1142, 1118, 1080,
1028, 1002, 940, 926,
862, 818, 812, 758, 688,
654, 620, 550, 536, 410

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in acetone- d_6):

2.80 ~ 2.99 (4 H, m),
3.30 ~ 3.43 (2 H, m),
3.77, 3.79 (each 6 H, s),

融 点: 98.0 ~ 99.0 °C

赤外線吸収スペクトル ν_{max} : cm^{-1} :

2996, 2952, 2840, 1738,
1678, 1610, 1590, 1516,
1468, 1446, 1422, 1364,
1344, 1266, 1240, 1158,
1140, 1026, 868, 842,
800, 766, 628, 598, 562

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in acetone- d_6):

2.84 ~ 3.02 (6 H, m),
3.56 (3 H, s),
3.72, 3.77 (each 6 H, s),
6.62 ~ 6.83 (6 H, m)

MS m/z (%): 432 (M^+ , 1), 401 (6),

400 (25), 208 (4),

192 (8), 152 (13),

151 (100)

⑤ 2,3-ビス(3,4-ジメトキシベンジル)サク
シニツクアシツド モノメチルエステル 16.25

gをジメチルホルムアミド100 mlに溶解させ、この溶液に無水炭酸カリウム6.75 gおよびヨウ化メチル4.7 mlを加え、アルゴン気流下、室温で一晩攪拌した。反応終了後、水を加え、析出した沈殿物を濾取した。この沈殿物をアセトン-水の混合溶媒によって再結晶を行い、dl-ジメチル2,3-ビス(3,4-ジメトキシベンジル)サクシネート13.54 gを得た。

融点: 94.0 ~ 95.0 °C

赤外線吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} :

3044, 3000, 2952, 2840,
1736, 1696, 1592, 1518,
1470, 1446, 1418, 1378,
1356, 1332, 1290, 1266,
1242, 1220, 1208, 1180,
1160, 1140, 1082, 1070,
1024, 986, 958, 946, 850,
834, 814, 802, 768, 736,
652, 614, 596, 412

した後、水に注ぎ、3 N塩酸を加え、酸性にした後、クロロホルムで抽出した。得られた残渣をクロロホルム-ヘキサンの混合溶媒によって再結晶を行い、dl-2,3-ビス(3,4-ジメトキシベンジル)-1,4-ブタンジオール10.27 gを得た。

融点: 130.5 ~ 131.5 °C

赤外線吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} :

3284, 3000, 2932, 2836,
1606, 1590, 1514, 1464,
1446, 1418, 1336, 1300,
1262, 1246, 1236, 1192,
1174, 1156, 1142, 1092,
1068, 1042, 1028, 966,
940, 856, 820, 808, 768,
746, 644, 628, 586, 542,
508

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in acetone- d_6):

1.95 (2 H, m),
2.66 (2 H, dd, $J = 5.6, 13.7$ Hz),

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in acetone- d_6):

2.90 ~ 2.94 (6 H, m),
3.58 (6 H, s),
3.73, 3.77 (each 6 H, s),
6.65 (2 H, dd, $J = 2.0, 8.1$ Hz),
6.69 (2 H, d, $J = 2.0$ Hz),
6.81 (2 H, d, $J = 8.1$ Hz)

MS m/z (%):

446 (M^+ , 36), 223 (10),
191 (16), 152 (12),
151 (100), 138 (50)

⑤ 水素化リチウムアルミニウム2.71 gをアルゴン気流下、テトラヒドロフラン50 mlに懸濁した後、-20 °Cに冷却し、テトラヒドロフラン110 mlに溶解したdl-ジメチル2,3-ビス(3,4-ジメトキシベンジル)サクシネート12.74 gを滴下し、滴下後、-20 °Cで1時間、続いて室温で一晩攪拌した。反応終了後、酢酸ニチルを滴下し、過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解

2.74 (2 H, dd, $J = 7.9, 13.7$ Hz),
3.48 ~ 3.71 (4 H, m),
3.74, 3.77 (each 3 H, s),
4.18 (2 H, dd, $J = 4.2, 6.1$ Hz),
6.67 (2 H, dd, $J = 2.0, 8.1$ Hz),
6.73 (2 H, d, $J = 2.0$ Hz),
6.80 (2 H, d, $J = 8.1$ Hz)

MS m/z (%): 390 (M^+ , 14), 372 (21),
152 (64), 151 (100),
137 (8), 121 (9)

例13

dl-2,3-ビス(3,4-ジメトキシベンジル)-1,4-ブタンジオール1.17 gをアルゴン気流下、テトラヒドロフラン20 mlに溶解させ、水素化ナトリウム217 mgを加え、室温で25分間攪拌した後、0 °Cに冷却し、ヨウ化メチル1.85 mlを加え、再び、室温で2時間20分攪拌した。反応終了後、反応液を水に注ぎ、3 N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。この抽出液を順次、食塩水、チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗い、無水硫酸

ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をクロロホルム-ヘキサンの混合溶媒によって再結晶し、 α -2,3-ビス(3,4-ジメトキシベンジル)-1,4-ジメトキシブタン 9.79 g を得た。

融点: 94.5 ~ 95.5 °C

赤外線吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} :

3052, 2996, 2972, 2916,
2872, 2836, 1606, 1592,
1516, 1470, 1454, 1446,
1418, 1384, 1366, 1338,
1308, 1264, 1242, 1212,
1196, 1180, 1160, 1152,
1140, 1112, 1094, 1074,
1038, 1026, 988, 956,
954, 940, 916, 864, 852,
804, 790, 772, 750, 636,
622, 588

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in acetone- d_6):

2.01 ~ 2.07 (2 H, m),
2.58 (2 H, dd, $J = 7.3, 13.9$ Hz),
2.68 (2 H, dd, $J = 7.3, 13.9$ Hz),
3.27 (6 H, s),
3.28 (2 H, dd, $J = 5.4, 9.5$ Hz),
3.37 (2 H, dd, $J = 5.6, 9.5$ Hz),
3.73, 3.77 (each 6 H, s),
6.13 (2 H, dd, $J = 2.2, 7.8$ Hz),
6.66 (2 H, d, $J = 2.2$ Hz),
6.81 (2 H, d, $J = 7.8$ Hz)

MS m/z (%): 418 (M^+ , 24),
386 (10), 203 (22),
177 (4), 152 (45),
151 (100), 45 (17)

例 14

α -2,3-ビス(3,4-ジメトキシベンジル)-1,4-ブタンジオール 1.11 g をアルゴン気流下、ピリジン 5.0 ml に溶解させ、無水酢酸 1.5 ml を加え、室温で一晩攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。この抽出液を順次、硫酸銅水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液、水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Merck 9385, 68:94 g; 溶出溶媒, ヘキサン-酢酸エチル (1:1), 各フラクション 50 ml) に付し、フラクション 7 ~ 15 を分取し、溶媒を留去して、 α -1,4-ジアセトキシ-2,3-ビス(3,4-ジメトキシベンジル)ブタン 1.23 g を得た。

赤外線吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} :

2996, 2940, 2836, 1740,
1608, 1592, 1512, 1466,
1420, 1386, 1370, 1324,
1254, 1194, 1158, 1142,
1028, 984, 944, 904, 850,

808, 766, 748, 630, 604

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in acetone- d_6):

2.02 (6 H, s),
2.14 ~ 2.24 (2 H, m),
2.61 (2 H, dd, $J = 7.8, 13.9$ Hz),
2.76 (2 H, dd, $J = 6.8, 13.9$ Hz),
3.74, 3.77 (each 6 H, s),
4.00 (2 H, dd, $J = 5.4, 11.5$ Hz),
4.20 (2 H, dd, $J = 6.1, 11.5$ Hz),
6.65 (2 H, dd, $J = 2.0, 8.1$ Hz),
6.71 (2 H, d, $J = 2.0$ Hz),
6.82 (2 H, d, $J = 8.1$ Hz)

MS m/z (%): 474 (M^+ , 31),
203 (14), 152 (28),
151 (100), 43 (15)

例 1 5

2,3-ビス(3,4-ジメトキシベンジル)-1,4-ブタンジオール1.41gをアルゴン気流下、ピリジン50mlに溶解させ後、p-トシルクロリド1.03gを加え、室温で一日間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。この抽出液を順次、硫酸銅水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液、水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Merck 9385, 63.34g; 溶出溶媒、ヘキサン-酢酸エチル(2:1), 各フラクション50ml)に付し、フラクション11~20を分取し、溶媒を留去して、トランス-3,4-ビス(3,4-ジメトキシベンジル)テトラヒドロフラン1.14gを得た。

融点: 90.5~91.5℃

赤外線吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} :

3000, 2924, 2840, 1606,
1590, 1514, 1474, 1454,
1420, 1342, 1328, 1266.

例 1 6

2,3-ビス(3,4-ジメトキシベンジル)サクシニクアシッドモノメチルエステル1.70gをアルゴン気流下、テトラヒドロフラン40mlに溶解させ、-20℃に冷却した後、2.0Mのジボラン-ジメチルスルフィドコンプレックスのテトラヒドロフラン溶液18.5mlを加え、室温で1時間30分攪拌した。反応終了後、反応液を水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。この抽出液を食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した後、100℃で7時間、減圧乾燥した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Merck 9385, 66.77g; 溶出溶媒、ヘキサン-酢酸エチル(1:1), 各フラクション40ml)に付し、フラクション15~18を分取し、溶媒を留去し、トランス-2,3-ビス(3,4-ジメトキシベンジル)ブチラクトン893mgを得た。

融点: 101.0~102.0℃

赤外線吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} :

2995, 2936, 2836, 1770,

1240, 1196, 1158, 1140,
1102, 1082, 1034, 1024,
928, 904, 878, 860, 818,
802, 766, 746, 734, 666,
626, 600, 562

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in acetone- d_6):

2.14~2.28 (2 H, m),
2.50 (2 H, dd, $J = 8.1, 13.4$ Hz),
2.61 (2 H, dd, $J = 6.6, 13.4$ Hz),
3.44 (2 H, dd, $J = 6.3, 8.5$ Hz),
3.78 (12 H, s),
3.81 (2 H, dd, $J = 6.8, 8.6$ Hz),
6.66 (2 H, dd, $J = 2.0, 8.1$ Hz),
6.72 (2 H, d, $J = 2.0$ Hz),
6.81 (2 H, d, $J = 8.1$ Hz)

MS m/z (%): 372 (M^+ , 53),
153 (11), 152 (100),
151 (93), 137 (14),
121 (16)

1608, 1592, 1514, 1464,
1420, 1384, 1346, 1334,
1242, 1162, 1072, 1026,
976, 956, 942, 864, 808,
764, 742, 700, 674, 650,
618, 596

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in acetone- d_6):

2.51~2.73 (4 H, m),
2.84 (1 H, dd, $J = 6.1, 13.9$ Hz),
2.96 (1 H, dd, $J = 5.1, 13.9$ Hz),
3.76, 3.77 (each 3 H, s),
3.78 (6 H, s),
3.89 (1 H, dd, $J = 6.9, 9.5$ Hz),
4.11 (1 H, dd, $J = 6.3, 9.5$ Hz),
6.64 (1 H, dd, $J = 2.0, 8.1$ Hz),
6.69 (1 H, d, $J = 2.0$ Hz),
6.74 (1 H, dd, $J = 2.0, 8.3$ Hz),
6.82 (1 H, d, $J = 8.1$ Hz),
6.82 (1 H, d, $J = 2.0$ Hz),

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.